



Anämie bei chronischen Entzündungen: Trägt besseres Verständnis pathophysiolo- gischer Mechanismen zur Entwicklung neuer medikamentöser Therapieoptionen bei? [CME]

Zusammenfassung: In den letzten Jahren sind deutliche Fortschritte erzielt worden hinsichtlich des Verständnisses der zugrundeliegenden multifaktoriellen pathophysiologischen und molekularen Mechanismen, die bei chronischen Entzündungen zur Dysregulation des Eisenstoffwechsels führen. Neue therapeutische Strategien werden derzeit in klinischen Studien bei verschiedenen Erkrankungen untersucht, die infolge entzündlicher Prozesse mit Anämie assoziiert sind. Für die beiden monoklonalen Antikörper Infliximab und Tocilizumab liegen erste positive Ergebnisse vor bei chronisch entzündlichen Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn, Rheumatoide Arthritis) hinsichtlich Hemmung der Entzündung und Verbesserung von Hämoglobin- und Erythrozyten-Werten.

Eisenmangel („Iron Deficiency Anemia“ = IDA) und Aktivierung des Immunsystems („Anemia of Inflammation“ = AI bzw. „Anemia of Chronic Disease“ = ACD) gelten heute als häufigste Ursachen der Anämie infolge einer Störung der Eisenhomöostase (1-6). Die IDA beruht auf einer Verminderung des Gesamtkörpereisens, meist als Folge von Blutverlust, unzureichender alimentärer Zufuhr oder intestinaler Absorption bzw. erhöhtem Bedarf an Eisen (2). Demgegenüber führt die Aktivierung des Immunsystems – beispielsweise infolge chronischer Entzündungen (ACD) – bei meist normalem oder sogar erhöhtem Gesamtkörpereisen zur Umverteilung des Eisens vom erythropoetischen Knochenmark in das mononukleäre Phagozytensystem der Leber und Milz, den Hauptorganen der Eisenspeicherung (1, 3, 4). Eine wichtige Bedeutung hierfür haben sowohl die durch Entzündung induzierten Zytokine als auch das Eisen-regulierende Hormon Hepcidin, das heute häufig auch als „master regulator of iron homeostasis“ bezeichnet wird (3). Darüber hinaus ist das Membrantransport-Protein (Ferroportin = FPN) sehr wichtig für die Regulierung der Eisenhomöostase, da es eine „Gatekeeper“-Funktion in der basolateralen Membran von Epithelzellen (z.B. Duodenalzellen und Hepatozyten) sowie Makrophagen ausübt. FPN bindet Fe²⁺ und transportiert es in die Blutbahn. Bei Entzündungsprozessen ist die Expression von FPN vermindert, u.a. infolge von proinflammatorisch wirkenden Zytokinen sowie bakteriellen Bestandteilen in Makrophagen und Hepatozyten (4).

Die bei AI bzw. ACD auftretende Anämie resultiert somit aus einer unzureichenden Verfügbarkeit von Eisen, obwohl der Eisengehalt des Organismus normal oder sogar erhöht ist (4, 5). Für wichtige Funktionen, wie beispielsweise die

Inhalt

- Anämie bei chronischen Entzündungen:
Trägt besseres Verständnis pathophysiologischer Mechanismen zur Entwicklung neuer medikamentöser Therapieoptionen bei? 1
Chlortalidon oder Hydrochlorothiazid für die antihypertensive Therapie? 3
Off-Label-Dosisreduktion von direkten oralen Antikoagulanzen: nicht weniger Blutungen, jedoch erhöhte Mortalität. 4
Die Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung zur Verhinderung von Darmkrebs und Darmkrebs-assoziiertem Tod 4
Inkretinmimetikum Semaglutid: kurzfristige Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen 5
Neue Vorschläge zur Planung und Durchführung randomisierter kontrollierter klinischer Studien am Beispiel Kardiologie. 7

Dosisangaben ohne Gewähr.

Erythropoese im Knochenmark zur Bildung von Hämoglobin (Hb), die Bildung von Myoglobin in den Muskelzellen und in den Enzymen, die in den Mitochondrien für die Energiegewinnung verantwortlich sind, steht Eisen dann nicht ausreichend zur Verfügung, da es bei ACD bzw. AI in Makrophagen des retikuloendothelialen Systems und in Hepatozyten sequestriert wird. Daraus resultiert, ähnlich wie beim nutritiven Eisenmangel, eine Anämie mit Verminderung der Leistungsfähigkeit bzw. Lebensqualität (4, 5). Zu den chronischen Erkrankungen mit Entzündungen (ACD bzw. AI) und verminderter Bildung von Erythropoetin zählen vor allem Infektionen, Autoimmunerkrankungen, fortgeschrittene (meist) metastasierte solide Tumoren, chronische Nierenerkrankungen, mitunter aber auch Diabetes mellitus, Hypertonie und chronisch verlaufende kardiale Erkrankungen (4, 5).

In Blood, der medizinischen Fachzeitschrift der „American Society of Hematology“, sind 2019 und im November 2022 interessante Übersichtsartikel zur Bedeutung des Eisens bei AI erschienen, einer häufigen Komorbidität bei Patienten mit ACD (3, 4). Entsprechend einem aktuellen Bericht der WHO haben 24,8% der Weltbevölkerung eine Anämie, die meist durch Unter- oder Fehlernährung verursacht wird. Eine vor allem durch chronische Entzündungen ausgelöste Anämie gilt heute bereits als die zweithäufigste Ursache der Anämie, wobei die aktuelle Prävalenz aufgrund der meist gleichzeitig bestehenden IDA schwer zu ermitteln ist (4).

Schwerpunktmäßig beschäftigt sich die 2019 in Blood publizierte Übersichtsarbeit mit den pathophysiologischen Mechanismen der ACD und beschreibt anhand einer sehr informativen Abbildung (s. Abb. 1) die durch systemische Entzündungsprozesse ausgelöste Aktivierung von Zellen des Immunsystems mit Synthese zahlreicher Zytokine (4).